



دانشگاه علوم پزشکی کرمان

دانشکده داروسازی

پایان نامه مقطع دکترای تخصصی (Ph.D) فارماسیوتیکس

عنوان:

مطالعه فارماکوکینتیک جمعیتی ایماتینیب در بیماران ایرانی مبتلا به لوسمی میلوئید  
مزمن و فرمولاسیون قرص پیوسته رهش ایماتینیب مزیلات و مقایسه برون تنی آن با  
فرمولاسیون های موجود در بازار دارویی

توسط:

احسان مهاجری

اساتید راهنما:

دکتر مهدی انصاری

دکتر بهجت کلانتری خاندانی

دکتر عباس پرداختی

شماره پایان نامه: ۸۲۹

سال تحصیلی: ۱۳۹۴-۱۳۹۵



**Kerman University of Medical Sciences**

**Faculty of Pharmacy**

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Ph.D. Degree in Pharmaceutics

**Title:**

**Population Pharmacokinetics of Imatinib in Iranian chronic myeloid leukemia patients and formulation of controlled release Imatinib Mesylate tablet and In Vitro comparison with common formulations**

**By:**

**Ehsan Mohajeri**

**Supervisors:**

**Mehdi Ansari Pharm.D., Ph.D.**

**Behjat Kalantari-Khandani M.D.**

**Abbas Pardakhty Pharm.D., Ph.D.**

**Year: 2016**

**Thesis No: 829**

**Introduction:** Despite the outstanding results generally obtained with Imatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia, some patients show excessive toxicity or suboptimal anticancer response which is the result of variation in the drug pharmacokinetics. Because of such discrepancy, investigation of Imatinib pharmacokinetics seems necessary, with particular respect to the identification of individual kinetic determinants that could modulate clinical response. Accordingly, the main aims of this study were to characterize Iranian chronic myeloid leukemia population pharmacokinetics of Imatinib and to assess the variability and effects of demographic and biological covariates on Imatinib pharmacokinetics and clinical response.

**Methods:** Blood samples from adult patients with chronic myeloid leukemia who take Imatinib, were obtained and analyzed with validated HPLC method then a population pharmacokinetics model by nonlinear mixed effects regression modeling was developed and the influence of covariates on clearance and volume of distribution was evaluated. The final model was evaluated by assessment of diagnostic plots, visual predictive check method and nonparametric bootstrapping. The clinical response to the treatment and its relationship with trough drug concentration was assessed.

**Results and Discussion:** A population pharmacokinetic analysis was performed on 170 plasma samples from 74 patients. A one-compartment model with zero order absorption and linear elimination kinetics appropriately described the data and giving a mean clearance of  $14.31 \pm 0.95$  L/h and a volume of distribution of  $347 \pm 31$  L. Body weight was the only covariate found to significantly affect CL and  $V_d$  and so about half of the interpatient variability could be explained.

By considering the covariates, a robust and satisfactory statistical model could be used to accurately describe Imatinib pharmacokinetics.

The correlation between predicted and observed plasma concentrations indicated a good fit of the final population model to the data and also most weighted residuals are randomly distributed and mostly lay within an acceptable range and did not exhibit any systematic trends. Mean trough plasma levels of imatinib at a standard dose were exceeded the effective plasma threshold for trough imatinib levels to give a favorable response. Mean trough levels of imatinib tended to be higher in patients with optima and suboptimal response although statistical differences exist between patient with failure and those who achieved response.

**Conclusion:** Because of the pharmacokinetic variability and the relationship between trough plasma drug concentration and efficacy and toxicity, the usefulness of therapeutic drug monitoring as an aid to optimizing therapy can be conclude. The suboptimal and failure response patients and suspected non-adherence will attain the greatest benefit from therapeutic drug monitoring.

**Keywords:** Chronic myeloid leukemia, Population pharmacokinetics, Imatinib, Therapeutic drug monitoring



**مقدمه:** با وجود اثرگذاری بالای ایماتینب در درمان لوکمی مزمن برخی از بیماران بواسطه فارماکوکینتیک متفاوت پاسخ درمانی مناسب ایجاد نمی شود و در برخی نیز عوارض جانبی شدید بروز پیدا میکند. بعلت وجود چنین تفاوت های فردی بررسی فارماکوکینتیک جمعیتی در راستای شفاف ساختن نقش متغیرهای شخصی در پاسخ درمانی ضروری به نظر می رسد. براین اساس هدف اصلی این مطالعه بررسی فارماکوکینتیک جمعیتی ایماتینب در بیماران ایرانی مبتلا به لوکمی مزمن جهت بررسی عوامل متغیرفردی بر فارماکوکینتیک ایماتینب و پاسخ درمانی است.

**روش کار:** از بیماران مبتلا به لوکمی مزمن مصرف کننده ایماتینب نمونه خونی گرفته و با روشی دستگاهی معتبر آنالیز شد. مدل فارماکوکینتیک جمعیتی توسط روش مدل سازی رگرسیون خطی چندمتغیره ایجاد و نقش عوامل متغیر بر کلیرانس و حجم توزیع بررسی شد. مدل نهایی با بررسی پلات های تشخیصی و روش بررسی پیشامدی دیداری و ارتقاء یابی غیرپارامتری مورد بررسی قرار گرفت. ارتباط پاسخ درمانی با حداقل غلظت پلاسمایی نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

**نتایج:** بررسی فارماکوکینتیک جمعیتی بر روی ۱۷۰ نمونه خونی از ۷۴ نفر از بیماران انجام گرفت. مدل یک بخشی با جذب درجه صفر و کینتیک حذف خطی فارماکوکینتیک ایماتینب را به خوبی توصیف می کند و متوسط کلیرانس ۱۴/۳۱ لیتر در ساعت و حجم توزیع ۳۴۷ لیتر بدست آمد. وزن تنها عامل متغیری بود که کلیرانس و حجم توزیع را تحت تاثیر قرار داد و تقریباً نیمی از تفاوت های فردی بر آن اساس قابل توضیح است.

**بحث و نتیجه گیری:** با در نظر گرفتن سایر عوامل متغیر مدل آماری مناسب و قابل اعتمادی جهت بیان فارماکوکینتیک می توان دست یافت. ارتباط مناسب فی مابین غلظت های پلاسمایی اندازه گیری شده و پیش بینی شده بیانگر واقع گرایانه بودن مدل بدست آمده است و توزیع مناسب متغیرها در محدود قابل قبول نشان دهنده عدم سوگیری بنیادین در مدل است.

میانگین حداقل غلظت پلاسمایی در دوزاژ نرمال بالاتر از حداقل غلظت موثر درمانی بود. تفاوت معنی داری در میانگین حداقل غلظت دارو در بیماران که پاسخ درمانی مناسب دریافت کرده اند با بیمارانی که به پاسخ درمانی دست نیافته اند وجود دارد. استفاده از کنترل غلظت درمانی دارو در جهت کاهش عوارض جانبی و بهبود اثرگذاری دارو بواسطه وجود متغیرهای فردی موثر خواهد بود بویژه در بیمارانی که از دستورات دارویی تبعیت نمی کنند و به پاسخ درمانی مناسب دریافت نکرده اند.

**کلمات کلیدی:** لوکمی مزمن میلویید، فارماکوکینتیک جمعیتی، ایماتینب، کنترل دارودرمانی